FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n° 1105

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

LECAT Jean-Paul Marie

né le 17 janvier 1937 à Biarritz (B. P)

Présentée et soutenue publiquement :

CONTRIBUTION A L'ETUDE TOXICOLOGIQUE DES PRINCIPAUX HERBICIDES

Président : Mr. GAULTIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

LECAT Jean-Paul Marie

né le 17 janvier 1937 à Biarritz (B. P)

Présentée et soutenue publiquement :

CONTRIBUTION A L'ETUDE TOXICOLOGIQUE DES PRINCIPAUX HERBICIDES

Président : Mr. GAULTIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152023_0025

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NIGK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . . . . . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

qui n'ont épargné ni leur temps, ni leurs forces pour qu'un jour je sois médecin.

En gage d'affection et de reconnaissance.

A mes frères et soeurs,

A Monsieur le Professeur GAULTIER

Professeur de la Chaire de Toxicologie à l'Hôpital Ferdinand WIDAL
Médecin des Hôpitaux.

qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommages respectueux.

Au Docteur Jacques BROSIO

qui le premier m'a appris le contact des
malades et m'a fait aimer mon métier.

"Car l'industrialisation aveugle, la concentration dans notre malheureux hexagone de bouffées de pollution, chimique autant que radioactive, qui obscurcissent l'atmosphère, troublent les eaux d'acides, sels, carbures, imprégnent les terres de telles traces, les introduisent et les concentrent dans les tissus végétaux, les cellules du plancton, dans les viscères et les glandes des animaux d'où les nôtres - le foie en premier lieu - les absorbent, tout cela correspond au déroulement d'une mécanique qui ne construit que rarement sans détruite parce que ses forces sont actionnées plus souvent par le strict souci financier que par l'intérêt collectif et toujours par des méconnaissances précises du vivant, y compris l'homme".

Ainsi s'exprime le Professeur Roger HEIM, Directeur du Museum National d'Histoire Naturelle, dans la préface de ce long réquisitoire contre les pesticides, insecticides notamment, que constitue le livre de l'écrivain américain Rachel Carson, "Printemps silencieux".

Dans leurs efforts pour accroître la productivité, lutter contre la pénurie de main d'oeuvre dans les campagnes, abaisser les prix de revient - le désherbage manuel d'un hectare de riz revient à 400 frs - les agronomes font des produits chimiques un usage qui va régulièrement croissant.

Depuis la découverte, en 1942 par SCHRADER, d'organo-phosphorés extrêmement toxiques, d'abord envisagés comme gaz de combats, utilisés ensuite comme insecticides, la chimie de synthèse a mis au point et découvre chaque jour de nouveaux corps utilisés comme insecticides, fongicides, herbicides.

Ce court travail n'a pas la prétention d'épuiser le problème des herbicides, il se borne, après avoir donné une classification des principaux composés en usage en France actuellement, à exposer pour chaque groupe d'herbicides les données toxicologiques découlant de l'expérience ou de l'expérimentation sur l'animal de laboratoire. Chaque fois que possible des éléments de pathologie humaine complétent ces données expérimentales.

Il résume enfin les principaux syndrome cliniques que peuvent provoquer les herbicides, selon leur nature chimique, la voie d'absorption empruntée dans l'organisme, et quelques éléments du traitement préventif et curatif des accidents qu'ils sont susceptibles d'engendrer.

oOo

- I -

CLASSIFICATION DES HERBICIDES

Diverses classifications peuvent être envisagées pour les herbicides, selon que l'on envisage leurs effets sur les plantes, leur mode d'action, leur mode d'utilisation, le type de cultures où ils sont utilisés ou leur composition chimique.

C'est ainsi que l'on distingue :

- les herbicides totaux, qui détruisent toutes plantes touchées, sans distinction.
- les herbicides sélectifs, qui détruisent les plantes adventices, mais causent peu de dommages à la plante cultivée.

Selon leur mode d'action, on peut les classer en :

- herbicides de contact, détruisant uniquement la partie de la plante sur laquelle ils sont appliqués.
- les herbicides de translocation ou d'action interne, absorbés par le système foliaire ou radiculaire de la plante et agissent électivement sur tel ou tel organe de ladite plante.

La classification qui a été adoptée dans cet exposé est celle en rapport avec la structure chimique des substances étudiées. On envisagera successivement deux grandes catégories d'herbicides :

. les herbicides minéraux,

. les herbicides organiques.

A - LES HERBICIDES MINERAUX

Les seuls utilisés jusqu'à la deuxième guerre mondiale. Ils sont le plus souvent non sélectifs. Par ailleurs, leurs effets persistant très longtemps dans le sol, les dommages qu'ils font subir aux plantes cultivées sont difficiles à éviter. Ils sont à la base de la majorité des "desherbants" ou "tue herbes" utilisés par le grand public et vendus par les droguistes et marchands de graines.

Les plus couramment utilisés sont :

- l'acide sulfurique et ses sels : sulfate de cuivre, sulfate ferreux,
- le sulfamate d'ammonium,
- le sulfocyanure d'ammonium,
- les chlorates de sodium, potassium, magnésium, le chlorure de cuivre,
- les nitrates de sodium, de cuivre,
- le tétraborate de sodium (Borax), le pentaborate de sodium
- l'arsenite de sodium (méta arsenite et ortho arsenite)
- le cyanate de potassium, la cyanamide calcique.

B - LES HERBICIDES ORGANIQUES

Actuellement les plus utilisés en Agriculture, car ils possèdent une action sélective parfois hautement différenciée permettant leur emploi à tous les stades de culture sans dommages pour les récoltes traitées.

Dans cette catégorie entrent des composés très divers, les uns presque inoffensifs, les autres redoutablement toxiques.

Ce sont :

1 - les acétamides :

- chlorodiéthyl acétamide (C.D.E.A.)
- chlorodiallyl acétamide (C.D.A.A.)

2 - Les dérivés halogènes des acides aromatiques :

. monochloracétate de sodium (M.C.A.)

. trichloracétate de sodium (T.C.A.)

. dichloropropionate de sodium (Dalapon)

. trichloropropionate de sodium (2, 2, 3 T.P.A.)

3 - Les dérivés du Benzène :

. dérivés chlorés,

. acide trichlorobenzoïque (T.C.B.)

4 - Les dérivés "aryloxy-acides", désignés sous le terme général de phytormones ou hormones herbicides. Ils stimulent certaines parties des plantes réceptives, notamment dans le groupe des dicotylédones, entraînant une croissance excessive, incontrôlée qui cause la mort de la plante.

- Aryloxy acétiques :

. acide chlorophénoxy acétique (4 - C.P.A.)

. acide dichlorophenoxy acétique (2,4 D)

. acide dichlorophenoxy acétique (3,4 D)

. acide méthylchlorophenoxy acétique (M.C.P.A.)

. acide trichlorophénoxy acétique (2, 4, 5 T)

- Aryloxy propioniques :

. acide méthyl chlorophénoxy propionique (M.C.P.P.)

. acide trichlorophenoxy propionique (2, 4, 5 T.P. ou Syber)

. trichlorophénoxy éthyl dichloropropionate (ou Erbon)

- Aryloxy butyriques :

. acide chlorophénoxy butyrique (4 C.P.B.)

. acide méthyl chlorophénoxy butyrique (M.C.P.B.)

. acide dichloro phénoxy butyrique (2,4 D.B.)

- Aryloxy benzoïques :

. dichlorophénoxy éthyl benzoate de sodium (2,4 D.E.B.)

. dichlorophénoxy benzoate de sodium (S.E.S.I.N)

- Aryloxy sulfoniques :
  . dichlorophénoxy éthyl sulfate (2, 4 D.E.S.)
  . dichlorophénoxy éthyl sulfate de sodium (S.E.S.)
  . trichlorophénoxy éthyl sulfate (2, 4, 5 T.E.S.)

5 - Les dérivés de l'acide carbamique:
  . isopropyl phényl carbamate (I.P.C.)
  . chloro iso propyl phényl carbamate (C.I.P.C.)
  . chloro allyl diéthyl dithio carbamate (C.D.E.C.)
  . éthyl propyl tiocarbamate (E.P.T.C.)

6 - Les dérivés xanthiques :
  . éthyl xanthate de Potassium (K.E.X.)
  . iso propyl xanthate de sodium (N.I.X.)

7 - Les dérivés de l'acide phtalique :
  . acide naphtyl phtalamique (Alanap)
  . endoxo héxa hydro phtalate disodique (Endothal)

8 - Les dérivés des phénols et des crésols :
  . dinitrophénol (D.N.C.)
  . dinitro orthophénol (D.N.O.P.)
  . pentachlorophénol (P.C.B.)
  . dinitro butyl phénol (DINOSEB)
  . dinitro ortho crésol (D.N.O.C.)
  . dinitro crésol (D.N.C.)
  . dinitro cyclo hexyl phénol

9 - Les dérivés de l'urée :
  . phényl diméthyl urée (FENURON)
  . chlorophényl dimethyl urée (MONURON)
  . dichlorophényl dimethyl urée (DIURON)
  . dichlorophényl butyl méthyl urée (NEBURON)

10 - Les triazines :

. amino triazol ou Amitrole (A.T.A.)

. chloro éthyl amino triazine (SIMAZINE)

. chloro diéthyl amino triazine (Chlorazin)

11 - Divers :

. chloropicrine,

. hydrazine maléique

. alcool allylique.

oOo

- II -

ETUDE ANALYTIQUE

A - Herbicides minéraux :

La toxicologie de ces composés est bien connue. D'une part, en effet, ils sont utilisés de longue date en Agriculture et jardinage, d'autre part, leurs utilisations dans d'autres domaines en font des produits très répandus et très souvent manipulés.

- L'acide sulfurique :

Agent déshydratant, donc herbicide total, non sélectif, il est encore utilisé à de fortes concentrations en Vendée, et en Grande Bretagne pour détruire les fanes de pomme de terre.

Sa causticité le rend très dangereux pour le manipulateur : acide fort, il coagule, mortifie les tissus, soustrait l'eau et les sels minéraux.

Action cutanée : sur la peau, il provoque des lésions corrosives très douloureuses, limitées, allant jusqu'à l'ulcération, sans tendance à hémorragie sauf en cas d'ouverture des vaisseaux par érosion.

L'escarre sulfurique se produit presque instantanément. Elle est sèche, noire ou brune, teinte provenant de la décomposition du sang en hématine. Les cicatrices sont du type hypertrophiques ou chéloïdiennes, fortement rétractiles, elles provoquent des rétrécissements et des attitudes vicieuses.

Action oculaire. Au niveau des yeux, atteinte possible des paupières, des conjonctives (symblépharon) ou de la cornée (leucome). On peut observer

une perforation oculaire avec perte de l'oeil ou persistance d'une sclérose interstitielle, on peut encore trouver des cicatrices palpébrales rétractiles, des taies oculaires, tous facteurs de cécité totale et définitive.

Sur les muqueuses buccales et pharyngées, on observe la formation rapide de phlyctènes et secondairement d'escarres.

Sur l'oesophage, trainées noirâtres, linéaires continues.

Sur la muqueuse gastrique, antre et région juxta-pylorique, plaques sphacéliques, grises, opaques avec nécrose de la paroi et perforations étendues.

En inhalation enfin, irritation des muqueuses bronchiques avec hypersecrétion O.A.P. possible.

- Le sulfate de cuivre :

L'intoxication par le sulfate de cuivre peut se faire soit par voie respiratoire (poussière, micro gouttelettes) soit par voie digestive (accidentellement par manque d'hygiène ou dans un but criminel).

Elle se traduit par des troubles digestifs, imputables à l'ingestion du cuivre : coliques, vomissements, diarrhée.

A un stade de plus, on peut voir apparaître un état de choc avec céphalées, sueurs abondantes, pouls filant, voire même des convulsions et des paralysies pouvant aboutir à la mort.

En fait, en dehors de l'intrication cuivre +éthylisme, facteur de cirrhose pigmentaire, on relève rarement d'atteintes graves par les composés cuivreux ou cuivriques.

- Le chlorate de sodium

Le chlorate de sodium et les autres chlorates, herbicides non sélectifs, sont largement utilisés pour détruire toute végétation dans les cours de fermes, sur les voies de chemins de fer, les bas côté des routes, etc.....

également pour la destruction des fanes de pommes de terre.

Les chlorates ne possèdent pas de toxicité aiguë particulièrement importante. la D.L.50 pour le chlorate de sodium administré per os à des rats se situe aux environs de 1200 mg/kg.

Néanmoins l'ingestion simultanée, per os, de chlorates de sodium et de potassium, utilisés pour l'hygiène buccale est à l'origine de nombreux cas d'intoxication chez l'homme.

Le mécanisme de l'intoxication repose sur la transformation en méthémoglobine de l'hémoglobine du sang.

Les symptômes apparaissent après une phase de latence variant de 3 à 12 heures. On note alors :

La méthémoglobinémie, se traduisant par :

- une cyanose, intéressant d'abord la face et les extrémités, puis se généralisant et s'accentuant progressivement, accompagnée de dyspnée.

- un ictère par hémolyse pouvant entraîner une anurie.

Surviennent ensuite des troubles digestifs : vomissements diarrhée, douleurs abdominales, et des troubles nerveux : céphalées, vertiges, délire.

Si la dose ingérée est importante, le sujet sombre dans le coma qui peut se terminer par la mort.

Un problème particulier est posé par la haute inflammabilité du chlorate de sodium. Celle-ci peut être diminuée, dans les préparations commerciales, par addition de chlorure de calcium ou de sodium. Cependant après dissolution dans l'eau et pulvérisation, le résidu sec peut devenir combustible. DALGAARD et POULSEN rapportent le cas d'un conducteur de tracteur danois dont les vêtements s'étaient imprégnés de chlorate de sodium au cours d'une pulvérisation et qui mourût brulé vif après que le pot d'échappement porté au rouge eut enflammé ses vêtements.

- Les nitrates :

Herbicides totaux, non sélectifs.

Outre leur action caustique propre qui se traduit par des ulcérations tégumentaires difficiles à guérir, ils se transforment dans l'organisme en nitrites méthémoglobinisants, à l'origine d'intoxications graves, parfois mortelles.

Il peut s'agir d'une intoxication accidentelle, plus rarement d'une intoxication professionnelle.

Intoxication aiguë : Si la dose ingérée est importante, les symptômes sont précoces et brutaux.

- céphalées, nausées, vertiges, sont rapidement suivis de vomissements violents et de diarrhée profuse.

- la cyanose intéresse d'abord la face et les extrémités. C'est une cyanose ardoisée qui s'accentue progressivement et s'accompagne de dyspnée croissante pouvant aboutir au coma et à la mort.

L'ingestion simultanée de nitrates et d'alcool accélère et augmente la formation de méthémoglobine.

Si la dose ingérée est faible, la symptomatologie se résume à quelques nausées et à de la cyanose faciale.

L'intoxication chronique s'observe surtout chez les travailleurs des nitrates de chaux. Elle est caractérisée par des ulcérations et des perforations de la cloison nasale totalement indolores, évoluant à l'insu du malade.

Elle débutent par un renflement de la muqueuse. Puis se produit une dépression précédant l'ulcération, et la perforation prend une forme arrondie ou ovale, siégeant à la partie moyenne de la cloison.

Le traitement de l'intoxication aiguë par les chlorates et les nitrates associe à l'oxygénothérapie et à la réanimation respiratoire et circulatoire,

l'injection intraveineuse de bleu de méthylène, thérapeutique qui peut paraître paradoxale, ce corps étant lui-même méthémoglobinisant.

- Les arsénieux :

Sont employés comme herbicides non sélectifs, spécialement pour la destruction des fanes de pommes de terre, sous forme de solutions aqueuses de $AS_3 O_3 K_3$ et de $AS_3 O_3 Na_3$.

Ces préparations peuvent également renfermer des sels alcalins de meta et de pyroarsenite.

Chez le rat, la dose léthale 50 pour les arsénieux alcalins a été évaluée à 70 mg/kg lorsqu'ils sont administrés per os, et à 150 mg/kg par voie cutanée. Chez les animaux domestiques et chez l'homme, la toxicité est considérablement plus élevée, la mort étant survenue chez le cheval et chez l'homme après ingestion de 2 à 10 mg/kg.

La solubilité des composants, la préparation et la pureté de la solution ont une influence importante sur la toxicité des composés arsénieux.

L'utilisation des arsénieux comme herbicides est à l'origine de nombreux cas d'intoxications aiguës, souvent mortelles survenues chez des animaux domestiques, spécialement chez le bétail, après ingestion de fourrages contaminés par des résidus de pulvérisations. Il a, de même été décelé des concentrations toxiques pour l'homme en arsenic dans le lait de vaches nourries avec des fourrages contaminés.

L'intoxication aiguë se traduit par des troubles digestifs graves, associant brûlures gastriques, diarrhée cholériforme, vomissements incessants qui aboutissent rapidement à la mort dans un tableau de collapsus.

Parfois les signes digestifs s'amendent, puis après une période de latence de 24 à 48 heures apparaissent des signes d'hépato néphrite avec ictère et anurie.

Voici, brièvement rapportée, l'observation d'un cas d'intoxication par les arsénieux.

Observation n° 1

Monsieur A.... Robert, 56 ans. Intoxication par ingestion d'Arsenite de Sodium.

Présenta très rapidement un tableau de gastro entérite avec :

- douleurs intenses au niveau de l'oesophage et de l'estomac,
- vomissements abondants,
- diarrhée séro sanglante,

Par ailleurs, deshydratation marquée avec soif intense; crampes musculaires, convulsions.

Le traitement associa :

- ingestion de lait, le lavage d'estomac ayant été rendu inutile par les vomissements.
- réhydratation avec sérums glucosé et salé en perfusion intraveineuse.
- oxygénothérapie.
- chlorhydrate de morphine s/c.
- B.A.L. (3 mg/kg en I.M.)
- analeptiques cardio vasculaires

Malgré le traitement, le sujet entra rapidement dans le coma. La mort survint par collapsus quelques heures après.

- La cyanamide calcique (CN_2 Ca)

Utilisée comme herbicides, mais également comme engrais "engrais de la mort".

Elle pénétre dans l'organisme sous forme de fines poussières par voie pulmonaire ou digestive (mains souillées)

Elle se transforme en CO_3 Ca déshydratant et irritant et en cyanamide libre.

Lorsque l'organisme renferme antérieurement de l'alcool ou lorsque celui-ci est absorbé après sa pénétration, la cyanamide libre se transforme en cyanamide diéthylique qui conditionne la symptomatologie de l'intoxication.

Les accidents locaux dûs à la cyanamide calcique sont très polymorphes. Elle peut occasionner :

- des lésions cutanées eczématiformes,

- des brûlures cutanées du premier ou du deuxième degré, favorisées par l'humidité, localisées aux parties découvertes, revêtant l'aspect d'un érythème passager, souvent suivies d'érythrodermie exfoliatrice, suintante et prurigineuse. Parfois nécroses cutanées.

- des lésions spécifiques, ulcères atones des doigts et de la paume de la main, siégeant surtout au niveau des plis de flexion.

- des lésions muqueuses : conjonctivites, kératites, ulcérations de la cornée, rhinites, gingivites et plus rarement laryngite, bronchite, gastrite.

Les accidents généraux sont caractéristiques. C'est le "mal rouge" à rapprocher de la crise nitritoïde

Congestion localisée au tiers supérieur du corps, colorant en rouge foncé, bleuâtre, les téguments du visage, du cou et de la région scapulaire, uniforme, à bord dentelés ou en tâches plus ou moins grandes, englobant des intervalles de peau saine, cette coloration peut s'étendre en avant jusqu'à la pointe du sternum, en arrière jusqu'au milieu des omoplates.

Cette congestion s'accompagne d'une sensation de froid, d'un léger tremblement, de dyspnée avec toux, de tachycardie avec hypotension, de nausées et de vomissements, de congestion des muqueuses du voile du palais et du pharynx.

Tous ces signes sont conditionnés par l'absorption de boissons alcoolisées, rarement ils surviennent de par la seule action de la cyanamide.

Cette symptomatologie cède en quelques heures, laissant de la céphalée et des courbatures pendant un jour ou deux.

On n'observe pas de troubles chroniques.

Le traitement des lésions cutanées consiste en un nettoyage minutieux destiné à éliminer les poussières de cyanamide.

Les ulcères atones seront traités par des pansements avec une solution d'acide salicylique à 0;10 % ou une solution de résorcine à 1 % après détersion.

Les lésions oculaires qui s'accompagnent de larmoiement, de photophobie, seront lavées avec des solutions bicarbonatées, on instillera ensuite un collyre à la pilocarpine à 2 % ou à l'atropine à 1 %.

Les accidents généraux cédent au repos. Proscrire toute médication alcoolisée, vomitifs et laxatifs ont été conseillés.

La prophylaxie de cette intoxication et des autres précédemment envisagées, consiste en un lavage soigneux des mains et des parties découvertes après utilisation des composés toxiques. Abstension de boissons alcoolisées.

oOo

B - LES HERBICIDES ORGANIQUES

Les intoxications par les pesticides, herbicides en particuliers, se voient le plus souvent à la campagne, loin des centres hospitaliers spécialisés dans le diagnostic et le traitement de telles intoxications.

Très souvent les symptômes observés ne sont pas rapportés à leur cause. Ceci explique le décalage qui existe entre d'une part l'utilisation de plus en plus large des herbicides organiques, l'emploi de 2, 4 D remonte maintenant à près de 20 ans, le peu de connaissances concernant les accidents dus à ces substances d'autre part.

Les données toxicologiques relatives à ces composés rapportées dans cet exposé proviennent le plus souvent de l'expérimentation sur l'animal de laboratoire.

- Les dérivés halogènes des acides aliphatiques

Bien que sélectives, ces substances ont des propriétés phytotoxiques plus générales que les autres herbicides organiques.

Quelques unes sont utilisées par exemple pour la défoliation et la déssication des plantes potagères avant la récolte à la machine. Elles sont également employées pour le désherbage du lin et du riz.

Les composés les plus importants sont le T.C.A., le N.M.C.A., le Dalapon et l'Erbon.

Des études sur la toxicité du trichloracétate de sodium, il résulte que ce produit ne présente pas une grande toxicité.

La D.L. 50 après administration orale se situe aux environs de 3320 mg par kg pour le rat, et de 4970 mg/kg pour la souris. Les animaux sont instantanément plongés dans un état de quasi anesthésie qui dure 36 heures environ. A cet état succède le coma et la mort, ou bien le réveil et la survie.

Chez l'homme, l'ingestion de T.C.A. provoque des symptômes et des lésions non spécifiques, communs à tous les acides. Il est à noter cependant

que le T.C.A. possède une bien moindre action irritative locale que l'acide libre.

Le monochloracétate de sodium (S.M.C.A.) est considérablement plus toxique. Son action sur les bactéries et l'organisme animal rappelle celle d'autres dérivés de substitution monohalogènes de l'acide acétique, tel que l'acide monobromacétique ou monoiodacétique dont les propriétés bactériostatiques et inhibitrices d'enzymes ont été minutieusement étudiées.

La D.L. 50 après administration orale est de 76 mg/kg pour le rat, de 80 mg/kg pour le cobaye et l'oie, tandis que pour la souris la toxicité est quelque peu moindre, la D.L. 50 étant de 225 mg/kg.

Chez ces petits animaux, on notait de l'apathie et une perte de poids sensible. En cas d'issue fatale, la mort survenait dans les trois jours.

La dose orale mortelle pour le bétail jeune se situe aux alentours de 100 à 150 mg/kg. Le tableau clinique est le suivant :

- d'abord inquiétude et incoordination motrice,
- dans les heures suivantes : anxiété, dyspnée, tachycardie, fasciculations généralisées, grincements des dents,
- le coma et la mort survenaient aux environs de la neuvième heure.

Ce tableau clinique, sans doute en rapport avec le blocage des processus d'oxydation métabolique, ressemble à celui présenté par des porcs et des chiens intoxiqués avec de l'acide monobromacétique. En outre, les lésions micro et macroscopiques découvertes lors de l'autopsie étaient en tous points semblables.

Le Dalapon, dichloropropionate de sodium présente un intérêt spécial en raison de son action herbicide sur les monocotylédones, tels que les gazons, en quantités relativement faibles. Il est utilisé comme herbicide sélectif sur certaines récoltes de plantes potagères. Le Dalapon est absorbé par les plantes puis réparti dans les différentes parties de celle-ci.

Dans cette perspective, des expériences prolongées ont été menées en vue de déterminer le danger pouvant découler de l'ingestion de résidus toxiques dans les légumes.

La toxicité de la substance fut étudiée sous différents aspects au cours d'une série d'expériences.

L'administration d'une dose unique à un lot de petits animaux a permis de situer la dose léthale 50 aux environs de 7000 mg/kg pour le rat, la souris, le cobaye, le lapin.

Deux jeunes veaux supportèrent une dose quotidienne de 1000 mg/kg administrés per os pendant 10 jours. Après quelques symptômes transitoires présentés par l'un d'eux - anorexie, malaise général, diarrhée - aucun signe d'intoxication ne fut retrouvé à l'examen clinique à l'issue de l'expérience.

Après administration orale à des chiens, de doses variant de 15 à 50 et 100 mg/kg tous les jours pendant un an, des analyses de sang et d'urines, des tests de fonctionnement hépatiques et un examen histologique de fragments d'organes ne révèlèrent aucun signe d'action toxique, exception faite d'une augmentation de poids des reins pour la dose de 100 mg/kg.

Des analyses de fragments de tissus provenant de ces chiens retrouvèrent des taux de 78 ppm de Dalapon dans le rein et le foie.

Administrant à des rats pendant deux ans des doses de Dalapon de 100 300 et 1000 ppm en même temps que leur nourriture, soit environ 5, 15 et 50 mg/kg par jour, on nota une bonne tolérance avec absence de signes d'intoxication, exception faite d'une légère augmentation de poids des reins pour la plus forte dose.

A l'issue de cette expérience, l'analyse chimique retrouva pour la dose de 1000 ppm, des concentrations de 10 à 30 ppm de Dalapon dans le foie, et les reins, et de 20 ppm dans le lait. Il ne semble par conséquent pas y avoir d'accumulation.

Chez le rat, il est prouvé que les fonctions de reproduction et de lactation ne furent pas modifiées au cours de trois générations par l'administration quotidienne de 300 à 3000 ppm de Dalapon mélangé à la nourriture

L'action irritative locale du Dalapon a été étudiée chez le lapin par contact quotidien pendant 10 jours de la peau avec une solution aqueuse à 10 %. On ne nota que des signes d'irritation modérés et passagers.

En conclusion les composés dérivés des acides aliphatiques présentent une toxicité aiguë faible, une toxicité chronique également peu importante, sans action cumulative. Il existe un tropisme manqué pour le foie et le rein.

- Les aryloxy acides (Phytormones)

Les composés chlorés des acide phénoxyacétique, propionique et butyrique ont été très largement utilisés au cours des 15 dernières années comme herbicides sous le terme général d'"hormones herbicides".

Les plus importants, qui sous forme de sels hydrosolubles ou d'esters liposolubles constituent les principes actifs des préparations commerciales, sont énumérés dans le tableau I.

Pour chaque composé on trouvera également la D.L.50 pour le rat.

En plus de ces substances, on utilise également comme herbicides de ce genre l'acide chlorophénoxy acétique (4 C.P.A.) le dichlorophénoxy éthyl sulfate de sodium (SESONE) et l'acide 2, 4, 5 trichlorophénoxy butyrique.

La toxicité aigue consécutive à l'administration par voie orale de ces composés à un certain nombre d'animaux d'expérience, est relativement faible. La D.L.50 est, en règle, de l'ordre de 300 à 700 mg/kg pour les espèces considérées à l'exception du chien qui paraît être plus sensible. Pour cet animal la D.L. 50 pour le 2, 4 D et le 2, 4, 5 T semble se situer aux environs de 100 mg/kg.

Des expériences consistant en l'administration orale de différents sels et esters du 2, 4, D soit sous forme chimiquement pure, soit sous forme de

préparations commerciales n'ont pas montré de différences significatives de toxicité chez un certain nombre de petits animaux, par rapport à l'acide 2, 4, D libre.

Des études à court terme chez le rat ont montré qu'il n'y avait pas de signes de diminution de l'appétit ni d'inhibition de la croissance en réponse à l'adjonction à leur nourriture de 4000 p;p.m. de 2, 4 D pendant 30 jours ou de 1000 p.p.m. de 2, 4, D pendant 14 jours.

L'injection sous cutanée quotidienne de 50 à 100 mg/kg de 2, 4, D à des souris pendant 90 jours n'a pas eu d'effet discernable sur l'état général, la fertilité ou la structure histologique des animaux.

Dans le tableau II sont consignés les résultats de l'administration à des animaux plus gros de composés phénoxy. Si l'on excepte l'effet toxique considérable sur le mouton du 2, 4, 5 T.P. administré sous forme d'esters du propylène glycol butyl ether, ces expériences montrent que les gros herbivores semblent supporter une ingestion prolongée de composés "phénoxy" dans les mêmes limites que le rat.

Voici les résultats d'une récente expérimentation faite aux U.S.A. sur du bétail avec du 2, 4 D sels d'amine.

Des doses orales de 2, 4 D furent administrées quotidiennement cinq jours par semaine à cinq bouvillons d'un an en vue de déterminer la toxicité chronique de ce composé :

- des signes d'intoxication furent notés chez les animaux ayant reçu les doses les plus importantes. (250 mg/kg pendant 15 semaines). Une dose de 50 mg/kg administrée à un bouvillon pendant 112 semaines fut sans effet apparent. Il semble donc exister une relation entre la dose totale ingérée et la durée de l'expérimentation. On peut concluse que ce corps possède un faible degré de toxicité chronique, apparemment parce qu'il n'est pas stocké dans les tissus des bovins.

TABLEAU I

Dérivés chlorés des phenoxy acides

Composé	Formule	nom ou abréviations	D.L.50 mg/kg per os, pour le rat.
Acide 4 chloro 2 méthyl phenoxy-acétique	O - CH_2 - COOH CH_3 Cl	MCPA, MCP	700
Acide 2, 4 dichloro phenoxy acetique	O - CH_2 - COOH Cl Cl	2, 4 D	375
Acide 2,4,5 trichloro phénoxy-acétique	O - CH_2 - COOH Cl Cl	2,4,5 T	500
Acide 2,4,5 trichloro-phénoxy acétique	CH_3 O - CH - COOH Cl Cl	2,4,5 TP Silvex	650
Acide (4 chloro 2 méthyl phénoxy propionique	CH_3 O - CH - COOH CH_3 Cl	Mecoprop. 2(MCPP),CMPP MCPP	700-1500
Acide -(4 chloro 2 méthyl phenoxy butyrique	O - CH_2-CH_2-CH_2-COOH CH_3 Cl	MCPB, 4 (MCPB)	700-1500
Acide (2,4 dichloro phénoxy) butyrique	O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH Cl Cl	2,4, DB 4 (2,4 DB)	700-1500

TABLEAU II

Dérivés chlorés des phénoxy - acides
Etudes à court terme sur le chien, le mouton, la vache

Composé	Animal	Dose quotidienne en mg/kg	Résultats
MCPA	Vache	50	Toléré sans signe décelable pendant 21 j.
2,4 D	Mouton	100	Toléré sans signe Décelable pendant 35 j.
"	Chien	2 - 10	id. pendant 90 j.
"	Chien	20	Mort de 3 animaux sur 4 entre le 18è et le 49è j.
2,4,5 T	Mouton	100	Toléré sans signe Décelable pendant 35 j.
"	Chien		
"	Chien	2 - 10	id. pendant 90 j.
"	Chien	20	Mort de 4 animaux sur 4 entre le 11 et le 75è j.
2, 4,5 TP	Mouton	100	Mort après 11 doses

Il est cependant possible de produire des signes d'intoxication mortelle, en augmentant suffisamment les doses.

L'administration parentérale ou orale de doses toxiques de 2, 4, D à des animaux d'expérience entraîne un ensemble caractéristique de symptômes particulièrement bien étudiés chez le chien.

Après quelques heures, les animaux manifestent une répugnance à se mouvoir. Leur passivité augmente progressivement et un tableau de myotonie se développe avec rigidité des muscles du squelettes et ataxie. Cet état peut s'améliorer transitoirement avec reprise des mouvements. Dans les cas sévères, l'animal manifeste une apathie progressive de l'abattement, une faiblesse musculaire notamment au niveau de l'arrière train, avec des secousses cloniques par périodes, et finalement sombre dans le coma. Des fréquents réflexes de grattage traduisent une irritation du museau et des yeux. L'irritation locale de l'appareil digestif entraine souvent des vomissements. De plus, épistaxis; hématémése, moelena, diarrhée peuvent être notés.

A l'autopsie, on observe des ulcérations nécrotiques de la muqueuse buccale, des signes d'irritation de la muqueuse intestinale avec nécrose et modifications histologiques inflammatoires; également foyers de nécrose au niveau du parenchyme hépatique et dégénérescence des tubules rénaux.

Par contre, administré par voie orale à des chiens, même à doses toxiques, le 2, 4, 5 T n'a entrainé que des symptômes minimes à type d'ataxie et de raideur de l'arrière train.

On ne possède que très peu de données toxicologiques concernant les dérivés chlorés d'autres acides aromatiques : introduits seuls ou en combinaison dans les préparations herbicides sélectives pour les plantes potagères.

L'acide trichlorophényl acétique (T.C.A. ou FENAC), l'acide trichlorobenzoïque (T.C.B.) et l'acide amino dichlorobenzoïque (AMIBEN) ont été utilisés dans ce but.

La D.L.50 pour le rat de T.B.A. après une prise orale unique varie entre 700 et 1500 mg/kg.

L'action sur la fonction musculaire des herbicides phénoxy acides rappelle celle découlant de l'administration de composés halogènes de l'acide acétique, et suggère une interférence avec le métabolisme des hydrates de carbone.

Deux cas de diabète transitoire survenus chez des ouvriers ayant manipulé de telles substances plaident en faveur de cette hypothèse. Toutefois l'hyperglycémie et la glycosurie n'ont pu être reproduites, avec certitude chez le lapin. Un seul des cinq animaux répondit dans ce sens au cours d'expérimentations, les doses variant de 125 à 500 mg/kg et la durée d'administration de 6 à 50 jours.

Quant à l'organisme humain, il apparaît que les Phytormones possèdent à son égard une toxicité aigue certaine, tout au moins pour des doses importantes, ainsi que le prouvent ces quelques observations relatives à des intoxications par les phytormones.

Au Danemark, un jeune ouvrier agricole absorba dans le but de se suicider 6000 mg de 2, 4 D par voie buccale. Il mourut rapidement au milieu de convulsions d'une extrême violence.

Les modifications post-mortem ne présentaient pas de caractères spécifiques : congestion des poumons, du foie, du cerveau.

Observation clinique n° 2

Monsieur C.... Jean, 52 ans, ouvrier agricole.

Intoxication aiguë au cours d'une manipulation de 2, 4, 5 T.P. en solution dans du kérosène.

Le tableau clinique associait :

- des troubles pulmonaires : O.A.P.

- des troubles cardiaques, essentiellement troubles du rythme, extrasystoles puis bigéminisme.

- une dépression du S.N.C. avec asthénie
- des troubles hépato rénaux avec :
    . albuminurie,
    . élévation de l'urée sanguine,
    . modification des tests fonctionnels hépatiques.

Le traîtement symptômatique associa :

. lavage d'estomac,
. antibiotiques,
. saignée
. quinidine

Les signes pulmonaires, cardiaques, nerveux s'amendérent rapidement. Les signes d'hépatonéphrite persistèrent plus de trois semaines.

Observation n° 3

Monsieur L... Anthelme , 44 ans, ouvrier agricole, intoxication par ingestion de 2, 4, 5 T. présenta :

- des troubles gastro intestinaux sévères associant :
    . des douleurs gastriques violentes,
    . une diarrhée séro sanglante
- des troubles rénaux :
    . oligurie, albuminurie,
    . élévation transitoire de l'urée sanguine.
- une asthénie intense,

Le traitement symptômatique comporta :

- lavage d'estomac,
- antibiotiques
- rehydratation
- quinidine

Guérison en quelques jours.

Observation n° 4

Monsieur M.A. 47 ans, intoxication par ingestion de 2, 4 D en solution concentré.

Présenta rapidement des signes de dépression du S.N.C. avec coma profond, hypotonique, abolition des réflexes musculaires, des troubles digestifs, nausées, diarrhée profuse.

L'E.C.G. pratiqué le lendemain montra des troubles de la conduction auriculo ventriculaire à type d'extrasystoles, puis des images transitoires de B.B.G.

Traîtement symptômatique :

. oxygénothérapie,

. réanimation circulatoire par perfusion IV de sérum glucosé et salé avec adjonction d'électrolytes, contre les troubles cardiaques, hydroquinidine.

Le sujet sortit du coma le deuxième jour mais présenta une asthénie et une anorexie prolongées.

Secondairement se manifesta une atteinte hépatique avec subictère et modification des tests fonctionnels hépatiques.

Dans ces observations , on note :

- une atteinte hépato rénale constante et durable.
- une atteinte cardiaque avec troubles du rythme et de la conduction auriculo ventriculaire.
- une atteinte musculaire, se traduisant dans un cas par des convulsions, dans les trois autres par une asthénie prolongée.

Cette symptômatologie est très proche de celle présentée par le chien lors d'expérimentations.

Peu toxiques pour les animaux de laboratoire et le bétail, ces herbicides semblent avoir sur l'homme et sur le chien une action toxique beaucoup plus nette.

- Les dérivés de l'acide carbamique

Ce groupe renferme des composés utilisés comme herbicides de pré émergence ou sélectifs pour le désherbage des pois, des poireaux, des oignons, Le Propham et le Chlorpropham ont également été employés pour protéger les pommes de terre, destinées à la consommation, de la germination pendant leur stockage.

La toxicité chronique de ces composés présente donc un intérêt particulier.

Diverses recherches ont montré que les esters carbamates possèdent un pouvoir cancérigène. Ainsi une injection intra péritonéale d'isopropyl carbamate fit passer la fréquence des cancers du poumon chez une lignée de souris de 17 % à 90 %.

L'idée de rechercher un éventuel pouvoir cancérigène du Propham qui dérive de l'aniline par hydrolyse acide, s'imposa donc d'elle même.

L'administration orale, intra musculaire ou intra pleurale de Propham à, des rats et à des souris ne fut pas suivie de signes de cancer. Ceci concorde du reste avec les résultats d'expérimentation sur des groupes de 4 rats ayant reçu quotidiennement pendant 3 mois avec leur nourriture des doses respectives de 400, 800 et 1600 p.p.m. de Propham. Aucun signe d'intoxication ne fut perceptible tant sur l'état général que sur la croissance ou la fertilité des animaux. Aucune modification pathologique ne fut retrouvée à l'autopsie ou à l'examen histologique des tissus.

Des expériences faites avec le chlorpropham ou C.I.P.C. corps chimiquement très voisin du précédent ont montré qu'il avait une toxicité aigûe extrémement faible pour le rat et le lapin. la D.L.50 après administration orale se situe aux alentours de 5000 mg/kg pour les deux espèces.

Des rats males ayant reçu dans leur alimentation des doses de 310 à 20.000 p.p.m. pendant 90 jours ne présentèrent pas de troubles de croissance

Des doses de 1250 p.p.m. et plus entrainèrent une augmentation du poids du foie, sans modification histologique décelable.

A la lumière des recherches précédentes, la constatation du développement de tumeurs cutanées consécutives au badigeonnage avec de l'huile de croton, de la peau du dos de rats ayant reçu du Propham et du Chlorpropham dans leur alimentation présente un intérêt considérable.

Toutefois des expériences effectuées sur des rats et des chiens qui reçurent les uns pendant deux ans, les autres pendant un an, 2.000 p.p.m. de Propham ne montrèrent aucune action cancérigène de ce corps.

L'ingestion de 20.000 p.p.m. de Propham provoque chez l'une et l'autre espèce des signes d'intoxication qui se manifesta chez le rat par un retard de croissance, une mortalité accrue chez les animaux mâles et une augmentation de poids du foie et des reins, sans modification histologique. Chez le chien, on nota un retard de croissance, une augmentation de poids du foie, des reins et de la rate ainsi qu'une congestion de cet organe.

Le Barbane présente une toxicité aiguë quelque peu supérieure à celle des composés du groupe Propham. La D.L. 50 après administration orale est de 600 mg/kg pour le rat et le lapin et de 240 mg/kg pour le cobaye. Une application dermique d'une dose de 1.600 mg/kg pendant 24 heures n'entraîna pas de décès chez le rat.

L'administration per os de 9, 19,5 et 37 mg/kg pendant 22 jours n'entraîna pas de signes d'intoxication, tandis qu'une dose de 75 mg/kg pendant la même période amena une chute de poids.

Le Barbane est un puissant agent photosensibilisant pour l'homme chez qui se développe une réaction cutanée avec rash après contact prolongé. Une protection contre les contacts cutanés est donc nécessaire durant sa manipulation.

Le Vapam (S.M.D.C.) possède une sphère d'application particulière. Il est utilisé pour la destruction des graines de mauvaises herbes et la stéri-

TABLEAU 3

Carbonates

Composé	Formule	nom commun	DL 50 mg/kg pour le rat, par voie orale
Isoprophyl-carbonilate Isopronyl N Phényl carbamate	$NH-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$	Propham IPC	1.000
Isopropyl M chloro carbonilate	$NH-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, Cl	Chloropropham CICP chloro IPC	5.000
4 chlorobut - 2 ynyl M chloro carbanilate	$NH-C(=O)-O-CH_2-C\equiv C-CH_2-Cl$, Cl	Carbone Carbyne	600
Ethyl NN dipropylthio carbamate	$(CH_3-CH_2-CH_2)_2N-C(=O)-S-CH_2-CH_3$	EPTC Eptam	3.160
2, 3 dichloroallyl di isopropyl thiolcarbamate.	$(CH_3)_2CH)_2N-C(=S)-S-CH_2-CCl=CHCl$	Avadex	395
2 chloro ally NN diéthyl dithiocarbamate	$(CH_3-CH_2)_2N-C(=S)-S-CH_2-CCl:CH_2$	Yegadex	850

lisation des sols. Lorsqu'il est répandu sur le sol, il libère du méthyl iso thiocyanate gazeux qui en est le principe actif. La D.L.50 du Vapam administré per os à des rats est de 820 mg/kg. La toxicité du méthyl iso thiocyanate est beaucoup plus importante, la D.L. 50 étant de 97 mg/kg.

Le principal intérêt toxicologique réside toutefois dans l'action irritative locale manquée de ces substances sur la peau et les muqueuses, spécialement les muqueuses respiratoires, aussi bien que dans la possibilité d'absorption de doses toxiques par ces voies.

La D.L. 50 du S.M.D.C. après application dermique à des lapins est de 800 mg/kg.

Toxicités aiguë et chronique faibles mais pouvoir irritatif local élevé caractérisent donc les substances de ce groupe.

- Dérivés de l'acide phtalique

L'Endothal sodique, qui possède de violentes propriétés destructrices vis à vis des plantes, est surtout utilisé, comme défeuillant et désséchant sur les plantes potagères.

Ce composé, qui est étroitement apparenté à la cantharide, est très toxique. La D.L. 50 pour le rat après administration orale est de 80 mg/kg tandis que la dose mortelle après injection intraveineuse au lapin et au chien est de l'ordre de 5 à 10 mg/kg.

Peu après l'injection, on note chez le chien des mouvements de grattage du museau, des nausées et des vomissements intermittents puis la mort ou la récupération. Chez le lapin, on observe des mouvements de la tête et un rythme respiratoire irrégulier, très accélérée. Pour les deux espèces, la mort peut être rapporté à un arrêt respiratoire.

Au cours d'expériences sur des ventricules isolés de coeur de grenouille et sur des auricules de lapin, on constata une dépression fonctionnelle en réponse à une solution au 1/20.000 è d'endothal sodique, ce qui fit conclure que

la dépression cardiaque était la cause de la mort.

Pourtant l'injection intraveineuse d'Endothal à des chiens atropinés ou non entraîna une chute de la pression sanguine et une déficience respiratoire, alors que les modifications de l'E.C.G. n'apparaissait qu'en même temps que les troubles respiratoires sévères de la phase terminale.

Alors que le chat réagit de la même manière que le chien, encore que la chute de la pression sanguine soit moins prononcée, des poules se révélèrent insensibles à des doses quatre fois supérieures à celles administrées aux chiens et aux chats.

L'application sur la peau d'une solution aqueuse à 10 % ou 20 % provoque des érosions qui évoluent vers la nécrose, entraînant même la mort dans quelques cas par absorption cutanée. La D.L. 50 après application dermique chez le rat est de 750 mg/kg.

Les effets de l'Endothal, tant in vivo qu'in vitro, se caractérisent par le temps de latence prolongé qui précéde leur apparition. Ce qui laisse supposer que le principe actif n'est pas le composé lui-même, mais un produit de son métabolisme.

Ce corps apparaît donc comme extrémement toxique quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. Sa toxicité chronique n'est malheureusement pas encore connue.

- Dérivés des Phénols et des Crésols

Les dérivés nitrés des phénols sont largement utilisés par la chimie et l'industrie moderne. Ils occupent une place non négligeable en Agriculture, domaine dans lequel ils sont employés comme herbicides, acaricides, insecticides, pour la déssication avant résolte des légumineuses et pour la pulvérisation des plants de pommiers.

Les chances de contact sont par conséquent nombreuses et les risques d'intoxication grands lorsque les mesures de protection sont négligées.

Trois composés sont couramment utilisés, le méthyl dinitrophénol, le butyl dimitrophénol et le cyclo héxyl dinitrophénol.

L'universalité de ces composés; certains furent même utilisés en thérapeutique comme amaigrissante et furent à l'origine d'accident, fait que leurs effets pathologiques sur l'homme sont bien connus.

Le mécanisme de leur pouvoir toxique repose sur un "désamorcage" de la phosphorylation oxydative.

L'intoxication aiguë se traduit par des accidents aigus d'hyperthermie.

Au cours d'une première phase qui dure de une à 48 heures, les signes d'alarme : - fatigue, sudation, soif, anxiété, sont généralement mis par le malade sur le compte de la chaleur et du surmenage. Il existe en outre une coloration jaune des téguments qui, lorsqu'elle siège sur des parties protégés des souillures externes, peut être rapportée à une élimination sudorale du toxique. Survient ensuite l'accès hyperthermique, pouvant dépasser largement 40° avec polypnée, oligurie, agitation qui parfois précéde le coma. La mort peut survenir de ce fait ou du fait de complications pulmonaires.

Le diagnostic de cette intoxication repose sur la réaction de DERRIEN qui a pour but de mettre en évidence la présence d'amino nitrophénol dans les urines.

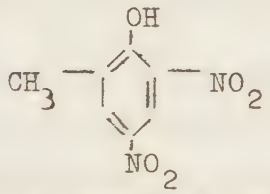
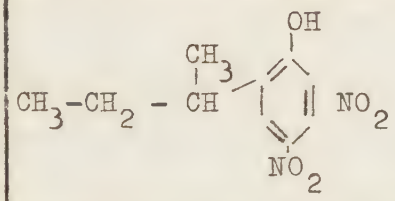
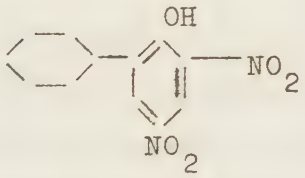
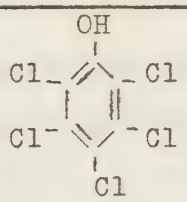
Le traitement de l'accès hyperthermique est symptômatique : bains froids, glace, réhydratation, glucides, toni-cardiaques.

A côté de cette intoxication aiguë, d'autres accidents peuvent se voir :

- dermites : érythème prurigineux, eczéma aigu parfois accompagné de signes généraux, pouvant passer à la chronicité.
- troubles digestifs chroniques : anorexie, nausées, vomissements jaûnatres, parfois subictère.
- amaigrissement rapide et massif,
- instabilité thermique, sueurs.

TABLEAU 4

Dérivés de substitution des phénols

Composé	Formule	Nom commun	DL 50 mg/kg pour le rat par voie orale
2 méthyl, 4,6 dinitrophénol		DNOC - DNC dinitro-crésol	40
2 - s - butyl 4,6 dinitro-phénol		Dinoseb DNBP-DNOSBP	50
2 cyclo hexyl-4,6 dinitrophe-nol.		Dinex DNOCHP	
Pentachloro-phenol		PCP	80-200

D'autres symptômes - agranulocytose, cataracte, observés au cours de l'intoxication thérapeutique par le Dinitra n'ont pas été retrouvés dans les intoxications professionnelles.

Comme les dinitrophénols, les pentachlorophénols sont des agents d'interruption de la phosphorilation oxydative. Le mécanisme de leur pouvoir toxique a été étudié par expérimentation sur des tissus de mollusques et de mammifères et sur des préparations enzymatiques.

Il semble s'agir d'une inhibition du transfert à l'intérieur de la cellule des phosphates porteurs d'énergie aussi bien que de leur synthèse. En concordance avec ces résultats, la symptômatologie de l'intoxication comporte une accélération du rythme respiratoire, une hyperthermie, une hyperglycémie avec glycosurie et l'apparition rapide de paralysies des muscles moteurs. De même que dans les cas d'intoxication par les dinitrophénols, la rigidité cadavérique apparaît précocement et est très prononcée.

La toxicité aiguë du pentachlorophénol a été étudiée par administration orale, sous cutanée ou dermique de doses uniques au rat, et au lapin, et par injection sous cutanée unique au chien. La D.L. 50 et la dose minima mortelle varient considérablement, de 27 à 550 mg/kg.

La toxicité maxima fut notée pour le pentachlorophénol en solution dans une huile minérale (fuel-oil) administrée per os à des rats, la toxicité la plus faible, pour le sol de sodium administré par la même voie au lapin.

Après application dermique, les solutions dans une huile minérale sont également plus toxiques que les solutions dans une huile végétale ou dans l'eau. En outre, la réaction locale, qui se manifeste par des modifications allant du simple érythème à une dermatose grave, est plus accentuée avec les solutions dans une huile minérale.

Les résultats d'expériences à court terme sur plusieurs expèces animales montrent une certaine action cumulative surtout après administration parentérale, également après administration orale chez le chat et le chien.

Par ailleurs cette action cumulative n'a pas été retrouvée chez le veau.

Le chlorophénol est bien connu comme irritant cutané. Par accumulation, des doses toxiques peuvent même être absorbées par voie cutanée. Son emploi comme protecteur des bois est à l'origine d'intoxications humaines parfois mortelles.

Le sel de sodium en solution aqueuse avec adjonction d'huile minérale, utilisé comme herbicides dans des plantations de pamplemousse en Australie causa l'intoxication de neuf ouvriers agricoles dont cinq moururent. Chez l'un d'eux qui mourut 21 heures après, l'analyse chimique de fragments de tissus retrouva des concentrations de pentachlorophénol variant de 0,2 à 1,55 mg pour 100 g d'organe.

A côté d'une toxicité aiguë particulièrement importante, les dérivés des phénols et des crésols possèdent donc une toxicité chronique non négligeable, en rapport avec leur action cumulative dans l'organisme animal et humain.

- Les dérivés de l'urée

Les dérivés de substitution de l'urée détruisent une grande variété de plantes et leurs effets persistent longtemps. Ils sont utilisés à hautes doses pour la destruction de toute végétation dans les cours de ferme, sur les ballasts de chemin de fer.....

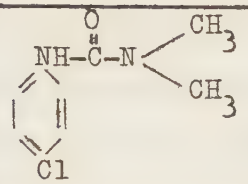
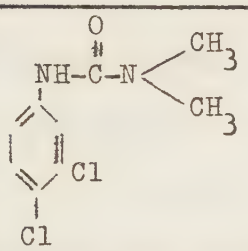
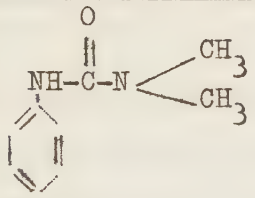
A des concentrations bien moindres, ils sont utilisés pour le désherbage des cultures potagères - asperges - de la vigne, de l'ananas et de la canne à sucre.

Administrés per os à des rats, la toxicité aiguë de ces composés est très faible. La D.L.50 après ingestion orale d'une dose unique est de 670 mg/kg pour le cobaye et de 1500 mg/kg Monuron pour le rat.

Pour le DIURON, administré per os, la D.L.50 pour le rat est de 3.400 mg/kg. Elle est de 7.500 mg/kg pour le FENURON.

TABLEAU 5

Dérivés de substitution de l'urée

Compose	Formule	Nom commun	DL 50 mg/kg pour le rat par voie orale
N (p-chloro phényl) N N d imethylurée		MONURON CMU	3.500
N (3,4 dichlo-phényl) N N diméthylurée		DDIURON DDU DMU	3.400
NN Dimethyl N Phénylurée		FENURON PDU	7.500

Par suite de l'activité prolongée de ces substances, des résidus peuvent être présents dans les récoltes. Des expériences sur des rats qui reçurent dans leur alimentation pendant deux ans des doses de MONURON de 25, 250 et 2.500 p.p.m. ne montrèrent aucun effet sur la survie ou la fréquence d'apparition de tumeurs, par comparaison avec des groupes témoins et des lignées de rats normaux.

On en conclut qu'il n'existait aucun indice que le Monuron fut cancérigène.

Dans le lot ayant reçu 2.500 p.p.m. on remarqua que les rats mâles perdirent du poids un mois seulement après le début de l'expérimentation. On nota également une anémie modérée, et,en fin d'essai, une augmentation de poids du foie et de la rate. A l'examen histologique des fragments de tissus aucune modification imputable au Monuron ne fut retrouvée dans aucun groupe.

Le Diuron fut toléré à la dose de 50 p.p.m. tandis que 5.000 p.p.m. de ce corps administrés pendant 90 jours, s'ils n'entraînaient pas la mort, provoquaient cependant une chute de poids, une anémie et des modifications pathologiques de la rate.

Des expériences préliminaires avec le Monuron et le Diuron sur le cabaye n'avaient pas montré d'allergie cutanée par sensibilisation. Jamais il ne fut constaté de réactions allergiques chez les employés manipulant ces produits.

Ayant nous même absorbé pendant 72 jours des doses quotidiennes de 2 grammes de Diuron sous forme de cachets renfermant 2, 50 g. de Karmex, spécialité contenant 80 % de Diuron, nous n'avons à aucun moment ressenti de troubles de quelque nature que ce soit.

- Les Triazines

La découverte des propriétés phytotoxiques et de régulation de croissance des plantes d'une série d'aminotriazines notamment la 2 chloro- 2, 4 éthylamino 1, 3, 5 triazine ou SIMARIVA, préluda à la synthèse d'un grand

nombre de dérivés aux propriétés herbicides certaines. Les deux composés les plus communément utilisés sont la Simazine et l'Atrazine.

Ces composés sont pour la plupart insolubles et persistent longtemps dans le sol. Certaines variétés de plantes, telles les asperges et le maïs sont insensibles à l'action des triazines. Leur emploi sur ces cultures est, par conséquent, possible, mais expose au risque de résidus toxiques dans les récoltes destinées à la consommation.

Des études faites sur la toxicité de la Simazine montrent que la D.L.50 après administration per os à des souris, des rats et des poulets est dans tous les cas supérieure à 5.000 mg/kg, puisque tous les rats survivent à des doses quotidiennes de 2.500 mg/kg de Simazine pure pendant 4 semaines.

La D.L. 50 d'Atrazine après ingestion orale d'une dose unique se situe aux alentours de 1.750 mg/kg pour la souris et de 3.080 mg/kg pour le rat, tandis qu'une dose quotidienne de 400 mg/kg pendant six semaines tua la moitié des rats en expérience.

L'aminotriazole est actif contre de nombreuses variétés de plantes : c'est un herbicide de translocation qui bloque la synthèse de la chlorophylle.

Chez les animaux d'expérience, l'aminotriazole présente une faible toxicité aiguë. La D.L.50 après administration orale est de 14.700 mg/kg pour la souris et d'environ 25.000 mg/kg pour le rat.

Aucun signe d'intoxication après injection intraveineuse de 1.750 mg/kg à des chats et de 1.600 mg/kg à des souris. Une injection intrapéritonéale unique de 4.000 mg/kg fut tolérée par des souris, tandis que 20 doses de 1000 mg/kg chacune, administrées à des rats, réparties sur 45 jours, provoquèrent une augmentation de poids de la thyroïde de 328 % chez le mâle et de 410 % chez la femelle. La croissance et l'appétit étaient par ailleurs normaux.

Au cours d'expérimentation sur des rats, portant sur 68 semaines, des doses de 10 et 50 p.p.m. dans la nourriture n'amenèrent aucune modification de la croissance ou de l'appétit par rapport aux animaux témoins, alors

que 100 p.p.m. entraînèrent un ralentissement de la croissance et de l'appétit chez les rats mâles au cours des dernières semaines. Des râts mâles ayant reçu 50 p.p.m. présentèrent une augmentation de volume de la thyroïde après 13 semaines.

Des recherches sur l'effet sur la thyroïde du rat, de 2 ans d'alimentation contenant de l'aminotriazole donnèrent les résultats suivants :

- dans le groupe témoin, un seul animal présenta des lésions thyroïdiennes.
- parmi les animaux ayant reçu 10 p.p.m. un sur dix présentait un adénome thyroïdien et un vraisemblablement un adéno carcinome.

Le mécanisme de l'action antithyroïdienne de l'aminotriazole semble être identique à celui des dérivés du thiouracile. L'absorption de I 131 par la thyroïde est diminuée à la fois chez le rat et chez l'homme, l'incorporation d'iode organique étant bloquée.

A la suite d'injection d'aminotriazole, une inhibition réversible des catalases des tissus thyroïdien, hépatique et rénal a été notée.

Toutefois, pour obtenir une inhibition définitive de l'activité des catalases, des doses plus importantes d'aminotriazole sont nécessaires, supérieures à celles capables de diminuer l'absorption de I 131 par la thyroïde.

De là, l'inhibition de l'activité catalasique peut difficilement expliquer l 'action antithyroïdienne. Des études faites in vitro avec des préparations de catalase purifiée, extraite du foie et des globules rouges ont, dans certaines conditions particulières montré une inhibition irréversible .

Toutefois, les résultats d'expérimentations sur des fragments de tissu thyroïdien laissent penser que l'inhibition des péroxydases thyroïdiennes est le facteur essentiel, hypothèse née des résultats d'essais avec des péroxydases extraites du lait et des tissus végétaux et qui sont de la même manière inhibées par l'aminotriazole.

- Herbicides organiques composés

L'hydrazine maléique - Ses propriétés d'inhibition de la croissance font qu'elle est surtout utilisée en pulvérisation sur les racines des plantes potagères, 2 à 4 semaines avant la récolte, de manière à réduire considérablement la tendance à la germination pendant le stockage.

Des expériences sur nombre de petits animaux ont montré que la toxicité aiguë ou chronique de ce composé est faible. La D.L. 50 après administration orale est pour le rat de 4.000 mg/kg, tandis que des expériences prolongées portant sur l'adjonction à la nourriture de rats de 10.000 p.p.m. d'hydrazine maléique ne révélèrent pas d'action toxique décelable.

Mais on a constaté que dans la racine d'une plante, le vicii fabra, l'hydrazine maléique non seulement inhibe la croissance des cellules, mais aussi entraîne la rupture de la chromatine dans les chromosomes.

Cette observation a conduit à se demander si cette action était spécifique de la cellule végétale ou bien si elle se produisait également sur la cellule animale. Ceci est important puisque la faculté que possèdent certaines substances de diviser les chromosomes peut s'accompagner d'un pouvoir cancérigène.

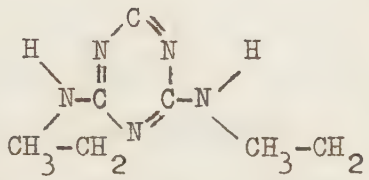
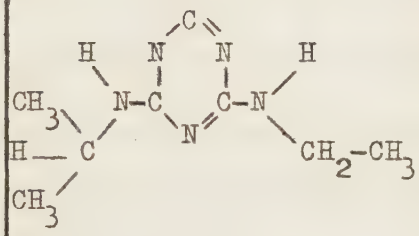
Au cours d'expériences minutieuses consistant en l'administration sous cutanée hebdomadaire à des souris et à des rats de 500 mg/kg pendant 100 sesemaines, aucun pouvoir cancérigène ne put être mis en évidence.

Des tests recherchant une action cancérigène possible par application simultanée d'hydrazine et d'huile de croton sur la peau de la souris révélèrent que le pouvoir cancérigène n'était pas supérieur à celui de l'huile seule.

L'implantation de pellets d'hydrazine maléique dans la vessie de souris n'entraîna pas de formation tumorale. L'administration de 125 mg/kg du composé à des rats atteints de tumeurs malignes fut sans action sur la croissance de ces tumeurs ou sur les mitoses cellulaires.

TABLEAU 6

Triazines

Composé	Formule	Nom commun	DL 50 mg/Kg pour le rat par voie orale.
2-Chlore-4,6 obs (éthyl-amino)-1,3,5 triazine		SIMAZINE	5.000
2-Chloro-4-éthylamino 6-isopropyl-amino 1,3,5-tria-zine		ATRAZINE	1.750

Au cours d'expériences sur des cultures d'épiderme de souris et de cobaye, aucune modification de la division cellulaire ou de la respiration cellulaire ne fut enregistrée.

- La chloropicrine

Composée très polyvalent, également utilisé comme fongicide, nématicide. Assez peu employé aujourd'hui.

Après inhalation à fortes doses, on observe, en pathologie humaine un O.A.P. parfois mortel.

A doses plus faibles, c'est un irritant des muqueuses. Après un temps de latence on note des éternuements, un coryza, une toux séche et quinteuse persistante, de la dyspnée et des brûlures thoraciques. Secondairement, expectoration épaisse muco purulente et rejet de sphacèles.

Localement sur la peau, érythème, rarement phlyctènes à liquide clair.

L'atteinte oculaire se traduit par :

- larmoiement, photophobie, blépharospasme, conjonctivite, parfois oedème et chémosis.

Le traitement associera l'oxygénothérapie, les tonicardiaques, la morphine.

En cas d'atteinte oculaire, lavage à l'eau bicarbonatée, bains tièdes avec soluté salé, collyre à la cocaïne. Eviter le carbogène et l'adrénaline.

Au cours de cette revue des principaux herbicides, nous avons volontairement passé sous silence les organophosphorés. Certains tels le tributyl phosphorotrithioate(D.E.F.) sont cependant utilisés comme herbicides. Le D.E.F. est utilisé comme défoliant dans les champs de coton.

Mais la toxicologie de ces composés, les troubles pathologiques qu'ils sont susceptibles d'engendrer chez l'homme, leur traitement spécifique par les parasympatholityques et les réactivateurs des cholinestérases tel le 7676 R.P. ou Pralidoxine, sont maintenant bien connus et codifiés.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES INTOXICATIONS ET LEUR TRAITEMENT.

Les réactions de l'organisme sont extrémement variables encore que non spécifiques, suivant l'agent causal.

Au cours des intoxications, quatre pôles sont constamment touchés, isolément ou dans leur ensemble, suivant le toxique. On observe ainsi des syndromes :

- pulmonaire
- digestif
- nerveux
- hépato-rénal.

Le syndrome pulmonaire s'observe lors de la pénétration du toxique dans les voies respiratoires. Il se traduit soit par des troubles mineurs :

- dyspnée, toux, expectoration (cyanamide calcique, picrotoxine)

soit par des troubles majeurs, O.A.P. asphyxie (nitrophénols).

Le syndrome digestif est consécutif à la pénétration orale du toxique. Il se manifeste généralement par : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, brûlures digestives.

Les localisations nerveuses peuvent s'observer quelle que soit la voie d'apport du toxique.

Elles revêtent soit une forme psychique avec asthénie, dépression, anxiété, confusion mentale, irritabilité, délire, hallucinations.

Soit elles se manifestent par des accidents centraux : céphalées, vertiges dysarthrie, convulsions, parkinson, chorée, ataxie ou des troubles périphériques: tremblement, parésies, polynévrites, anesthésies, paresthésies.

L'atteinte hépato rénale se traduit par :

- ictère, cirrhose, hémorragies,
- néphrites aiguës ou subaiguës, le plus souvent sèches, avec H.T.A.

Il convient de ne pas oublier en outre, les manifestation :

- cardiovasculaires - tachycardie, hypotension, collapsus,
- sensorielles - anaurose, amblyopie, névrite optique, hypo ou hyper acousie, surdité.
- sanguines - anémie, neutropénie,
- cutanéo muqueuses, caustiques ou allergiques : eczémas, ulcérations dermites diverses.

Quant au traitement de ces intoxications, il devrait être surtout préventif.

Le respect des normes d'utilisation des composés, édictées par les fabricants, d'une part, le respect des règles élémentaires d'hygiène d'autre part, port de vêtements spéciaux, pour le travail, lavage des mains et des parties découvertes après manipulation, devraient permettre d'éviter les intoxications accidentelles.

Le traitement curatif est surtout symptômatique. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'antidotes spécifiques contre les herbicides, autres que les organophosphorés.

On accorde aujourd'hui une place de plus en plus grande à la réanimation respiratoire, oxygénothérapie, respiration assistée, et circulatoire, qui doit être le premier geste en face d'une intoxication, primant même la "décontamination" du malade.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons insisté sur la toxicité aiguë et chronique des composés envisagés. Pour conclure, du reste, que la toxicité de la majorité des herbicides était faible. Encore que l'expérimentation porte le plus souvent sur des animaux de laboratoire et que les réactions de l'organisme humain puissent êfre différentes.

La toxicité chronique est surtout intéressante à envisager. Elle vise surtout le consommateur qui est susceptible d'absorber quotidiennement de micro doses de toxiques qui iront s'accumuler dans son organisme jusqu'à ce qu'un seuil de toxicité soit atteint.

Pour les organophosphorés, la présence simultanée de deux composés multiplie par 50 le pouvoir toxique de chacun des deux corps. Ainsi se trouve posé le problème des résidus toxiques que l'on retrouve dans nombre de produits agricoles traités à un moment quelconque de leur culture.

Mais à côté de la toxicité propre des composés originaux, il faut envisager la nocivité éventuelle des substances que l'interférence de l'action de l'herbicide sur le métabolisme de la plante traitée est susceptible de produire. C'est ainsi que le 2, 4 D appliqué à doses faibles sur des betteraves sucrières porte la concentration des nitrates de cette plante à un taux vingt fois supérieur à la normale, entraînant ainsi un risque d'intoxication.

Inversement, la plante modifie le composé original, le dégrade. Au cours du catabolisme de l'herbicide peuvent apparaître des substances intermédiaires toxiques.

Le sort des herbicides dans les plantes reste obscur malgré les recherches intensives entreprises à ce sujet.

On voit donc les risques multiples inhérents à l'utilisation en agriculture de composés nés de la chimie de synthèse.

L'homme joue à l'apprenti sorcier et rien ne prouve qu'il saura toujours dominer les forces qu'il déchaine.

Il faut espérer cependant que dans ce domaine le bon sens et la mesure limiteront au minimum ces risques et donneront tort à Albert Schweitzer qui a écrit :

"l'homme a perdu l'aptitude à prévoir et à prévenir. Il finira par détruire la terre".

oOo

Vu le Président de Thèse

Professeur GAULTIER

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

;
Annales et comptes rendus du COLUMA 1961

ASSOULY M.

Archives des maladies professionnelles. Tome 12, n° 1, 1951
Désherbants sélectifs et substances de croissance. Effets pathologiques sur l'homme au cours de la fabrication des esters du 2, 4 D

ALEXANDER N. M.

Antithyroïd action of 3 amino 1, 2, 4 triazole
Journal biology chemical 234, 1959

ANDERSEN A. H., DALGAARD-MIKHELSEN S.

Toxic effects of monobromacetic acid on dogs.
Acta pharm. tox. 1955

BARNES J. M.

Toxic hasards of certain pesticids to men
World Health organisation - Geneve

BARNES J. M.

Toxicité of pesticides
Bull. Hyg. Lond. 34, 1959

BIDSTRUP, BONNEL and HARVEY

Prévention of acute dinitro-ortho-cresol poisonning
Lancer 262, 1952

BJORN M. K. and NORTHEN H. T.

Effect of 2, 4 dichlorophenoxy acetic acid on chicks
Science 108-1948

BRODY T. M.

The incompling of oxidative phosphorylation as a mechanism of drug action
Pharmacol. Rev. 7, 1955

CARSON R.

Printemps silencieux
Ed. Plon

CECCALDI P.F.

Intoxications professionnelles en Agriculture.

CELICE I.

Intoxications par les Pesticides.
Revue du Praticien, Tome XIII, n° 11, pages 1299-1313

CRAFTS A.S.

The chemistry and mode of action of herbicides. Advances in Pest Control Research,
Ed. by metcalf, vol 1, Interscience Publishers N.Y.

DALGAARD-MIKHELSEN S., KVORNING S.A. and MOLLER K.O.

Toxic effects of monobromacetic acid on pigs.
Acta Pharm. Tox. 1955

DU PONT E.J, DE NEMOURS and Co :

A progress erport on V.P.M., Soil fumigant

DETROUX L.

Les herbicides et leur emploi
Ed. Duculot 1959

DESOILLE H.

Intoxications

DESOILLE H.

Médecine du travail et maladies professionnelles.

DITNER D.S.

Handbook of Toxicology (vol 5)

DALGAARD S.V., MIKHELSEN S, POULSEN E.,

Toxicology of herbicides

ADSON E.F.,

Applied toxicology of pesticides
Pharm. I. 185, 1960

FABRE R. et TRUHAUT R.C.

Sur l'importance des risques de toxicité à long terme pouvant résulter de l'emploi des pesticides.
C.R. Hambourg 8-15 sept. 1957

FABRE et TRUHAUT

Toxicologie des Produits Phytosanitaires

FREAR D.

Pesticides Handbook

FLETCHER W.

The effect of herbicides on soil micro organismes : in herbicides and the soil.
Blackwell Scientific Pub. Oxford 1960

GARNER R.J.

Veterinary Toxicology
Baillère, Tindall and Cox London 1957

GEIGY J.R., SIMAZIN, BAZEL, 1957

GEIGY J.R.

Atrazin
Basel 1959

HEGELSON E.

Méthodes de desherbage
Ed. FAO 1958

HILL E.C. and CARLISLE H.

Toxicity of 2,4, dichlorophenoxy acetic acid for expheroxy acetic acid for experimental animals. I. Industrial
Hyg. 29, 1947

HODGE H, NAYNARD E., DOWNS W. and COYE R.

Chronic toxicity of Monuron
Arch. Indust. Health 17, 1958

JONES L.M.

Veterinary Pharmacology and Therapeutics
p. 722, Iowa States coll. Press. Ames. 1954

Journal Pharmaceutique Belge 1956, 38 n° 9/10 sept. oct.

Les risques d'intoxications chroniques inhérents à l'usage des produits phytosanitaire.

Index des produits phytosanitaires.

LARSEN C.D.

Evaluation of carcinogenecity of a series of esters of carbamic acid.
I. Nat. Cancer Indust. 8 1947

Liste des spécialités herbicides. publiée par le Service de la protection des végétaux.
Ed. sept. Paris 1963

LHOSTE J.

Les desherbants chimiques.
Ed. Office de la Recherche scientifique d'Outre Mer 1958

LING L.

Hormones herbicides
Ed. F.A.O. 1951

LABORIE F. et LABORIE R

Archives des maladies professionnelles
Oct. Nov. 1962 : L'allergie professionnelle en Agriculture

LE MOAN G., CELICE J., VACHER I.

Archives des maladies professionnelles
Avril mai 1961 : intoxications par les pesticides. Etudes chimique et toxicologique.
Dérivés organo halogènes. DL. 50 et maximum tolérable.

MONAREA G. et DI VITO

Sur l'intoxication aigue par un desherbant, l'acide 2,4,D contribution clinique.
Folia Medica 44, n° 6, 1961

MARTIN H.

Guide to the chemicals used in crop protection

MORIN A.C.

Les preparations toxiques spécialisées vendues en droguerie

OETTINGEN W.F. (von)

The aliphatic alcools : their toxicity and potential dangers in relation to their chemical constitution and their fate in metabolism.
Pub. Health Bull. n°281, 1943

Index des produits phytocanitaires.

LARSEN C.D.

Evaluation of carcinogenecity of a series of esters of carbamic acid.
I. Hot. Cancer Indust. 8. 1947

Liste des spécialités herbicides, publiée par le Service de la protection des végétaux.
Ed. sept. Paris 1963

LEOSTE J.

Les desherbants chimiques.
Ed. Office de la Recherche scientifique d'Outre-Mer 1958

LING L.

Hormones herbicides
Ed. F.A.O. 1951

LABORIE F. et LABORIE R

Archives des maladies professionnelles
Oct. Nov. 1952 : L'allergie professionnelle en Agriculture

LE MOAN G., CELICE J., VACHER J.

Archives des maladies professionnelles
Avril mai 1961 : intoxications par les pesticides. Etudes chimique et toxicologique
Dérivés organo halogènes. DL 50 et maximum tolérable.

MONARRA G. et DI VITO

Sur l'intoxication aigue par un desherbant. l'acide 2,4,D contribution clinique.
Folia Medica 44, n° 5, 1961

MARTIN H.

Guide to the chemicals used in crop protection

MORIN A.C.

Les preparations toxiques spécialisées vendues en droguerie

OETTINGEN W.F. (von)

The aliphatic alcools : their toxicity and potential dangers in relation to their chemical constitution and their fate in metabolism.
Pub. Health Bull. n°281, 1943

OETTINGEN W.F.

Poisoning, a guide to chemical diagnostic and treatment.

RAYNOR R. et BRITTON G.W.

Annales agronomiques;
Mars Avril 1948, Toxicité des herbicides pour le bétail

SHAEFFER C.B.

Aminotriazole acute and subacute toxicity
American Cyanamid co Central med. sept. 1956

SPENCER G.R.,

Poisoning of cattle by pentachlorophenol in kerosène
J.A.V.M.A. 130, 1957

TRAINOR D.C.

Department of public health Sydney 1962
Les pesticides agricoles. Aperçu synoptique de leur toxicologie et des premiers soins.

TSYGATU Y.

Acute and chronic poisoning by insecticides in Japan

VACHER J.

Cours et rapports de l'Institut National de Médecine Agricole.

VALLET G.

Cours de toxicologie agricole.

oOo